

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07C 213/00, 215/60	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/43345 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 27. Juli 2000 (27.07.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/00144 (22) Internationales Anmeldedatum: 11. Januar 2000 (11.01.00) (30) Prioritätsdaten: 199 02 229.1 21. Januar 1999 (21.01.99) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA KG [DE/DE]; D-55216 Ingelheim am Rhein (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KLINGLER, Franz, Dietrich [DE/DE]; Weichgasse 7, D-64347 Griesheim (DE). WOLTER, Lienhard [DE/DE]; Bergstrasse 3, D-55606 Hochstetten/Dhaun (DE). DIETRICH, Wolfgang [DE/DE]; Carmerstrasse 19, D-55543 Bad Kreuznach (DE). (74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH, D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, HR, HU, ID, IL, IN, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>
(54) Title: METHOD FOR PRODUCING L-PHENYLEPHRINE HYDROCHLORIDE (54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON L-PHENYLEPHRINHYDROCHLORID (57) Abstract The invention relates to an improved method for the industrial-scale production of L-phenylephrine hydrochloride 3 by asymmetric hydrogenation as key step and a special series of subsequent steps. According to the invention [Rh(COD)Cl] ₂ is used as catalyst and a chiral, bidentate phosphine ligand such as (2R, 4R)-4-(dicyclohexylphosphino)-2-(diphenylphosphino-methyl)-N-methyl-aminocarbonyl-pyrrolidine is used as catalyst system. (57) Zusammenfassung Die vorliegende Erfindung betrifft ein verbessertes Herstellungsverfahren von L-Phenylephrinhydrochlorid 3 in industriellem Massstab unter Anwendung einer asymmetrischen Hydrierung als Schlüsselschritt und einer speziellen Abfolge von Folgeschritten, wobei als Katalysator [Rh(COD)Cl] ₂ und ein chiraler, zweizähniger Phosphinligand wie (2R, 4R)-4-(Dicyclohexylphosphino)-2-(diphenylphosphino-methyl)-N-methyl-aminocarbonyl-pyrrolidin als Katalysatorsystem eingesetzt wird.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbajdschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland		
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

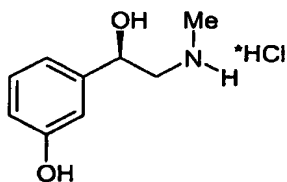
Verfahren zur Herstellung von L-Phenylephrinhydrochlorid

Die vorliegende Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von L-Phenylephrinhydrochlorid mittels Rhodium-katalysierter asymmetrischer Hydrierung im industriellen Maßstab.

Technologischer Hintergrund der Erfindung

L-Phenylephrin gehört zu den pharmazeutisch häufig eingesetzten Analoga des Adrenalins und ist von hohem kommerziellem Interesse. L-Phenylephrin wird pharmazeutisch als L-Phenylephrinhydrochlorid eingesetzt und wirkt als Sympathomimetikum in der Therapie der Hypotonie und als Vasokonstringens in der Augen- und Nasenheilkunde. Die chemische Struktur des chiralen α -Aminoalkohols L-Phenylephrin ist in der Formel I dargestellt.

Formel I:



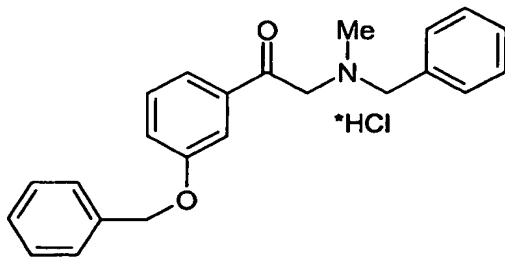
(I)

Stand der Technik

Zu den aus dem Stand der Technik bekannten Herstellungsverfahren von L-Phenylephrinhydrochlorid gehört die asymmetrische Hydrierung des prochiralen N-Benzyl-N-methyl-2-amino-m-benzyloxyacetophenonhydrochlorids (Formel II) nach

Tetrahedron Letters 30 (1989), 367 – 370, bzw. Chem. Pharm. Bull. 43 (5) (1995) 738 – 747.

Formel II:



(II)

Achiwa et al. beschreiben in Tetrahedron Letters 30 (1989), 367 – 370 die asymmetrische Hydrierung von 3-Benzoyloxy-2-(N-benzyl-N-methyl)-aminoacetophenonhydrochlorid als Substrat mit Wasserstoff in Gegenwart von $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ / (2R, 4R)-4-(Dicyclohexylphosphino)-2-(diphenylphosphino-methyl)-N-methyl-aminopyrrolidin als Katalysator. Unmittelbar nach Filtration und Einengung des Reaktionsgemischs wird die benzyllische Stickstoff-Schutzgruppe abgespalten und Phenylephrin als Produkt erhalten. Dabei fällt neben dem L-Enantiomeren das D-Enantiomere mit einem Anteil von mindestens 7,5% als Verunreinigung an (85% ee). Für die Reaktion muß der Katalysator bezogen auf das Substrat in einem Mol-Verhältnis von 1 : 2000 eingesetzt werden. Der Nachteil dieses Verfahrens besteht im wesentlichen darin, daß das erhaltene L-Phenylephrin nicht in wirtschaftlicher Weise auf eine für die Verwendung als Arzneimittel erforderliche Reinheit von mindestens 98% ee aufgereinigt werden kann.

In Chem. Pharm. Bull. 43 (5) (1995) 738 – 747 wird für die asymmetrische ein Mol-Verhältnis von Substrat zu Katalysator von etwa 1000 : 1 als bevorzugt angegeben.

Zur Herstellung von L-Phenylephrin in industriellem Maßstab ist jedoch das im Stand der Technik beschriebene Verfahren aufgrund mehrere Nachteile nicht geeignet: Das Produkt ist trotz der Verwendung großer Mengen Katalysator im asymmetrischen Reaktionsschritt als L-Enantiomeres für pharmazeutische Zwecke ohne aufwendige Reinigungsprozeduren nicht ausreichend rein herstellbar, sondern nur als Mischung mit einem relativ hohem Anteil an D-Enantiomeren als Verunreinigung zugänglich.

Auch stellt die relativ lange Reaktionszeit des asymmetrischen Hydrierungsschritts von ca. 20 Stunden gerade für die Herstellung von L-Phenylephrin in industriellen Maßstab einen apparativ sehr aufwendigen und teuren Reaktionsschritt mit einem nicht zu vernachlässigenden Sicherheitsrisiko dar.

Beschreibung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein neues Herstellungsverfahren für L-Phenylephrinhydrochlorid durch asymmetrische Hydrierung unter Überwindungen der aus dem Stand der Technik bekannten bzw. der oben aufgeführten Schwierigkeiten und Nachteile.

Eines der wesentlichen Ziele der vorliegenden Erfindung ist es, ein Verfahren zu entwickeln, durch das L-Phenylephrinhydrochlorid in hoher optischer und chemischer Reinheit hergestellt werden kann. Damit soll z.B. die Gefahr einer Verunreinigung von Arzneistoffen, die L-Phenylephrinhydrochlorid als Wirkstoff enthalten, mit dem unerwünschten D-Enantiomeren minimiert werden.

Ein weiteres Ziel der Erfindung besteht darin, ein Verfahren zu entwickeln, durch das weitgehend enantiomerenreines L-Phenylephrin in einfacher Weise dargestellt werden kann.

Ein weiteres Ziel der Erfindung besteht darin, L-Phenylephrin über ein stereoselektives Verfahren herzustellen, um Reaktionsschritte zu vermeiden, bei denen chirale Zwischenverbindungen bzw. das chirale Endprodukt L-Phenylephrin als Racemat in einer ähnlichen Menge wie der entsprechende Antipode anfällt.

Ein weiteres Ziel des erfindungsgemäßen Verfahrens ist es, die für die Herstellung von L-Phenylephrinhydrochlorid notwendigen Hydrierungszeiten deutlich zu verringern, um die u.a. mit der Verwendung von unter hohem Druck stehendem Wasserstoff verbundenen Kosten und Gefahren zu reduzieren.

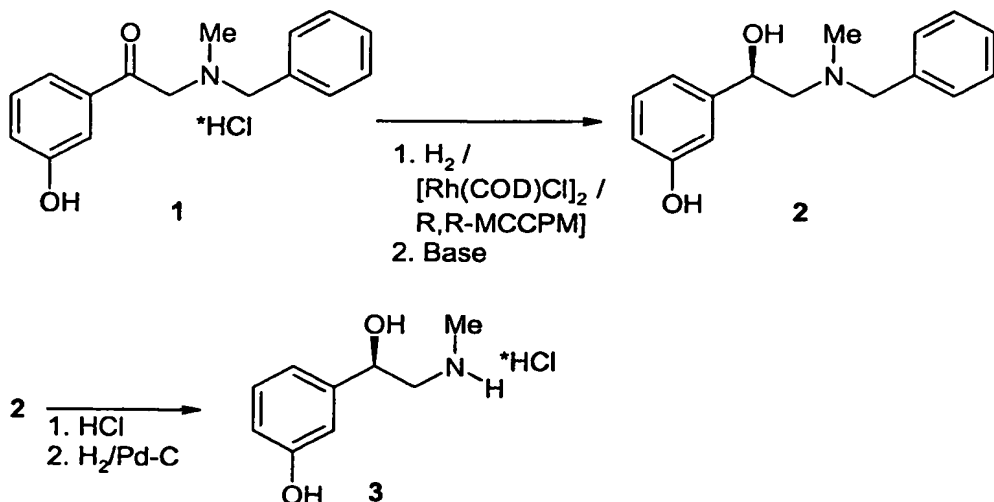
Ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung ist es, dem Fachmann ein Herstellverfahren für L-Phenylephrin an die Hand zu geben, das diesen in großen Mengen benötigten Wirkstoff ausgehend von einfach zugänglichen Edukten auf kostengünstige Weise zugänglich macht.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß L-Phenylephrinhydrochlorid in außergewöhnlich hoher optischer Reinheit aus N-Benzyl-N-methyl-2-amino-m-hydroxyacetophenonhydrochlorid 1 unter Anwendung einer asymmetrischen Hydrierung mit $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2 / (2\text{R}, 4\text{R})\text{-4-Dicyclohexylphosphino-2-(diphenylphosphino-methyl)-N-methyl-aminocarbonylpyrrolidin}$ als Katalysatorsystem und einer speziellen Abfolge von Folgeschritten zugänglich ist. Die in der Summenformel benutzte Abkürzung COD steht für Cyclooctadien.

Bei einem Mol-Verhältnis Katalysator zu Substrat von ca. 1:1000 erhält man durch das erfindungsgemäße Verfahren ausgehend von Benzyladrianon (N-Benzyl-N-methyl-2-amino-m-hydroxy-acetophenon-hydrochlorid) **1** Benzyladrianolhydrochlorid **2** bereits in einer optischen Reinheit von 92% ee (Reaktionsschema 1). Durch Überführen des Benzyladrianolhydrochlorid **2** in die freie Base und anschließendem Ausfällen derselben aus einem Amoniak-Methanol-Wasser-Gemisch kann die optische Reinheit in einfacher und bemerkenswerter Weise sogar auf > 99% ee gesteigert werden. Diese für pharmazeutische Zwecke ausreichend optisch reine Zwischenverbindung wird dann in einem anschließenden Reaktionsschritt in das L-Phenylephrinhydrochlorid **3** überführt.

Der genaue Mechanismus der Rhodium-katalysierten asymmetrischen Hydrierung ist bisher nicht bekannt. Das gilt insbesondere für die Umsetzung von N-Benzyl-N-methyl-2-amino-m-hydroxyacetophenonhydrochlorid **1** mit Wasserstoff unter Katalyse von $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ und (2R, 4R)-4-(Dicyclohexylphosphino)-2-(diphenylphosphino-methyl)-N-methyl-aminocarbonylpyrrolidin als Katalysatorsystem.

Reaktionsschema 1:



Weiter wurde gefunden, daß entgegen der herrschenden Meinung für den asymmetrischen Hydrierungsschritt zum Erzielen guter Ausbeuten bzw. hoher optischer Reinheit ein Mol-Verhältnis von Katalysator zu Substrat nicht - wie durch den Stand der Technik nahegelegt

von etwa 1:1000 notwendig ist. Im erfindungsgemäßen Verfahren kann dieses Verhältnis drastisch um den Faktor 10 bis 100 gesenkt werden. Trotz dieser signifikanten Verringerung der Katalysatormenge wird das aus der asymmetrischen Hydrierung hervorgehende Zwischenprodukt 2 - und damit letztlich L-Phenylephrin - dennoch in einer deutlich höheren optischen Ausbeute erhalten als durch das aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren. So wird beispielsweise L-Phenylephrin bei einer Katalysatorkonzentration von lediglich 1:10000 noch in einer opt. Ausbeute von 88% ee erhalten. Durch die Reduktion der Katalystormenge wird die Aufreinigung des Produktes deutlich vereinfacht.

Durch die Verringerung der Katalysatormenge und Verwendung des kommerziell günstigen N-Benzyl-N-methyl-2-amino-m-hydroxyacetophenon 1 als Edukt können die Kosten der Herstellung von L-Phenylephrin durch das neue Verfahren deutlich gesenkt werden.

Zusätzlich konnte durch das neue Verfahren die Reaktionszeit der asymmetrischen Hydrierung um bis zu 75% gegenüber dem Stand der Technik reduziert werden. Letzteres ist gerade unter Kosten- und Sicherheitsgesichtspunkten für die Herstellung von L-Phenylephrin in industriellem Maßstab besonders vorteilhaft.

Schließlich ist es gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren möglich, auf den Schutz der phenolischen Hydroxylgruppe in dem 2-Aminoketon 1 zu verzichten und dabei 1 trotzdem erfolgreich zu dem chiralen 2-Aminoalkohol 2 unter Anwendung einer asymmetrischen Hydrierung mit einem der erfindungsgemäßen Katalysatorsysteme umzusetzen.

Daneben ermöglicht das erfindungsgemäße Verfahren durch die Reinigung auf der Stufe des Benzyladrianols 2 die Gewinnung des L-Phenylephrins in hoher optischer Reinheit.

Gemäß Reaktionsschema 1 wird das kommerziell günstige N-Benzyl-N-methyl-2-amino-m-hydroxyacetophenon 1 in einem ersten Reaktionsschritt in Gegenwart eines chiralen Rhodiumkatalysators mit Wasserstoff unter einem Druck in einem Bereich von 10 bis 100 bar, vorzugsweise 10 bis 50 bar und ganz besonders bevorzugt bei 20 bar, zum N-Benzyl-L-Phenylephrinhydrochlorid 2 umgesetzt.

Als Katalysator wird erfindungsgemäß $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ und ein chiraler, zweizähniger Phosphinligand eingesetzt. Bevorzugt wird (2R, 4R)-4-(Dicyclohexylphosphino)-2-(diphenylphosphino-methyl)-N-methyl-aminocarbonylpyrrolidin (RR-MCCPM) als Katalysator eingesetzt.

Die Herstellung dieses Katalysators ist aus dem Stand der Technik bekannt [EP-A-0 251 164, EP-A-O 336 123]. Der Katalysator kann auch polymergebunden vorliegen, z.B. indem der chirale Ligand (2R, 4R)-4-Dicyclohexylphosphino)-2-(diphenylphosphino-methyl)-N-methyl-aminocarbonyl pyrrolidin z.B. über die Phenylgruppen an ein Polymer gebunden ist. Dabei schließt die Verwendung solcher polymergebundener Liganden den gleichzeitigen Einsatz von nicht-polymergebundenem Liganden nicht zwingend aus. Solche polymergebunden Katalysatoren sind insbesondere für eine einfache Reinigung des Produktes von Vorteil.

Der Katalysator wird entweder als vorgefertigte, sauerstofffreie Lösung von $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ und Ligand eingesetzt oder *in situ* aus $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ und Ligand in Gegenwart des N-Benzyl-N-methyl-2-amino-m-hydroxyacetophenonhydrochlorids 1 sauerstofffrei unter Schutzgasatmosphäre oder Wasserstoffatmosphäre hergestellt.

Das Mol-Verhältnis von N-Benzyl-N-methyl-2-amino-m-hydroxyacetophenonhydrochlorid 1 und Katalysator liegt im erfindungsgemäßen Verfahren zwischen 5000:1 und 100000:1, bevorzugt zwischen 5000:1 und 20000:1 und besonders bevorzugt bei ca. 10000:1.

Die Hydrierung wird bei einer Reaktionstemperatur von ca. 40 bis 100°C durchgeführt. Der bevorzugte Temperaturbereich liegt zwischen 40 und 60° C, besonders bevorzugt sind Temperaturen in einem Intervall von 50 – 55°C.

Als Reaktionsmedien können sowohl protische Lösungsmittel - wie z.B. Alkohole und/oder Wasser - oder aprotische polare Lösungsmittel wie z.B. Ether und/oder Amide bzw. Lactame und/oder Gemische davon eingesetzt werden. Allen Lösungsmitteln kann gegebenenfalls Wasser zugesetzt sein. Als protische Lösungsmittel werden bevorzugt verzweigte oder unverzweigte $\text{C}_1 - \text{C}_8$ Alkanole eingesetzt. Besonders bevorzugt werden niedere Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol und Isopropanol oder deren Mischungen eingesetzt. Besonders bevorzugt wird als Reaktionsmedium Methanol verwendet, wobei das Methanol oder die anderen Alkohole oder Lösungsmittel gegebenenfalls Wasser enthalten kann (können). Als

aprotische Lösungsmittel eignen sich polare Ether wie beispielsweise Tetrahydrofuran oder Dimethoxyethylether oder Amide wie beispielsweise Dimethylformamid, oder Lactame wie beispielsweise N-Methylpyrrolidon. Bevorzugt werden Lösungsmittel eingesetzt, die wenig zur Brennbarkeit neigen.

Da das Edukt 1 als Hydrochlorid vorliegt, wird es durch Zusatz einer Base *in situ* zunächst in die freie Base überführt, um die Löslichkeit zu erhöhen. Als Base können organische Basen oder anorganische Basen sowohl als Feststoffe als auch in Form von Lösungen eingesetzt werden, z.B. als wäßrige Lösungen. Als anorganische Basen eignen sich basisch reagierende Alkalisalze oder Alkalihydroxyde. Bevorzugt werden Alkalihydrogencarbonate oder Alkalicarbonate neben Alaklihydroxiden eingesetzt. Ganz besonders bevorzugt werden Na_2CO_3 , K_2CO_3 , LiOH , NaOH , KOH , NaHCO_3 verwendet. Die Erfindung schließt auch die Verwendung anderer basisch reagierender Stoffe oder weitere Stoffe, die das Hydrochlorid 1 in die freie Base überführen können und aus dem Stand der Technik bekannt sind, mit ein.

Als organische Basen eignen sich besonders tert. Alkyl-Amine oder tert. Alkyl-Aryl-Amine. Bevorzugt werden Trialkylamine mit verzweigten oder unverzweigten $\text{C}_1 - \text{C}_5$ -Alkylresten eingesetzt. Als ganz besonders bevorzugt haben sich beispielsweise Triethylamin oder Diisopropylethylamin bewährt. Gegebenenfalls kann die Reaktion auch in Gegenwart von basischen Polymeren mit z.B. tert. Aminofunktionen durchgeführt werden.

Die asymmetrische Hydrierung wird bei einem Druck zwischen mehr als 1 bar und maximal 100 bar, bevorzugt zwischen 10 und 50 bar, und besonders bevorzugt bei ca. 20 bar durchgeführt.

Die Reaktion wird sauerstofffrei, zweckmäßigerweise unter Inertgas, durchgeführt, bevorzugt unter Wasserstoffatmosphäre. Für die Reaktion ist es jedoch nicht zwingend, daß der Wasserstoff für die Hydrierung aus dem Atmosphärendruck über der Reaktionsmischung entnommen werden kann. Der Wasserstoff kann auch *in situ* in Lösung aus geeigneten Wasserstoffquellen erzeugt werden. Zu solchen Wasserstoffquellen zählen z.B. Ammoniumformiat, Ameisensäure und andere Formiate, Hydrazine in Gegenwart von Metallionen wie $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ und andere aus dem Stand der Technik bekannte Wasserstoffquellen.

Die Reaktionszeit für die asymmetrische Hydrierung beträgt bis zu ihrer Beendigung zwischen 2 und 8 Stunden, bevorzugt liegt sie zwischen 4 und 6 Stunden, besonders bevorzugt beträgt sie 4 Stunden.

Die Umsetzung von N-Benzyl-L-phenylephrin 2 zum Phenylephrinhydrochlorid 3 gelingt durch Palladium-katalysierte hydrierende Debenzylierung. Dabei kann die Reaktionsmischung der asymmetrischen Hydrierung ohne weitere Aufarbeitung mit einem Palladium-Katalysator versetzt werden (Methode A).

Bei dieser Methode wird die Reaktionslösung der asymmetrischen Hydrierung unmittelbar nach der Reaktion mit Aktivkohle und einer Palladiumchlorid-Lösung versetzt und unter einem Druck von größer 1 bis 5 bar, bevorzugt sei 2 – 3 bar, hydriert. Die weitere Aufarbeitung erfolgt nach literaturbekannten Verfahren.

Bevorzugt wird jedoch aus der Reaktionslösung der asymmetrischen Hydrierung zunächst N-Benzyl-L-phenylephrin 2 durch einfache Aufarbeitung und Kristallisation als Rohprodukt isoliert und danach in Lösung der Palladium-katalysierten Debenzylierung mit Wasserstoff unter Druck zugeführt (Methode B, siehe Beispiele). Überraschenderweise hat sich nämlich gezeigt, daß die nach der asymmetrischen Hydrierung notwendige Enantiomerentrennung auf der Stufe des N-Benzyl-L-Phenylephrin 2 deutlich erfolgreicher und einfacher durchführbar ist als auf der Stufe des L-Phenylephrins bzw. des Hydrochlorids 3.

Das erfindungsgemäße Verfahren soll nun durch die nachfolgenden Beispiele erläutert werden. Dem Fachmann ist bewußt, daß die Beispiele nur zur Veranschaulichung dienen und als nicht limitierend anzusehen sind.

Beispiele

Herstellung der Katalysator-Lösung:

In 2 l entgastes Methanol werden unter Schutzgas 4,3 g Dichloro-bis-[cycloocta-1,5-dien]rhodium (I)] und 9,4 g RR-MCCPM (2R,4R)-4-(Dicyclohexyl-phosphino)-2-(diphenylphosphino-methyl)- N-methyl-aminocarbonylpyrrolidin eingetragen und 30 min. bei Raumtemperatur gerührt.

Asym. Hydrierung von N-Benzyl-N-methyl-2-amino-m-hydroxyacetophenonhydrochlorid 1 zu N-Benzyl-L-Phenylephrin 2:

In einem 500 l Autoklav 80 kg N-Benzyl-N-methyl-2-amino-m-hydroxyacetophenonhydrochlorid 1, 0,58 kg Triethylamin und 240 l Methanol vorgelegt, entgast und mit obiger Katalysatorlösung versetzt. Anschließend wird auf 50 – 55°C erwärmt und durch Wasserstoff wird ein Druck von 20 bar erzeugt. Nach ca. 4 h ist die vollständige Hydrierung erfolgt.

Weitere Umsetzung von N-Benzyl-L-phenylephrin 2 zu L-Phenylephrinhydrochlorid 3:

Methode A:

Die oben genannte Hydrierlösung wird in einem zweiten 500 l Rührkessel mit 0,8 kg Aktivkohle und ca. 69 g Palladium als Palladiumchlorid-Lösung versetzt und bei 2 bar H₂-Druck hydriert. Nach erfolgter Reaktion wird das Lösungsmittelgemisch i. Vak. abdestilliert und mit ca. 80 l Wasser versetzt. Danach wird mit 50 %iger Kaliumcarbonatlösung bei ca. 65°C ein pH von ca. 9,5 eingestellt und die Lösung auf 10 – 15°C abgekühlt. Der kristalline Niederschlag wird abgetrennt und mit ca. 100 l H₂O gewaschen. Die Rohbase wird in ca. 120 l Wasser eingetragen, mit konzentrierter Salzsäure (ca. 18 l) auf einen pH von ca. 6,5 eingestellt und auf 50 – 60°C erwärmt. Die Lösung wird mit Aktivkohle (2,4 kg) versetzt und filtriert. Danach wird ein pH von 2,5 – 3,0 eingestellt und der Hauptteil des Wassers i. Vak. abdestilliert. Der Rückstand wird in zunächst in ca. 145 l Isopropanol gelöst. Danach wird auf ca. 100 l eingeeengt und auf 10 – 15 °C gekühlt. Das auskristallisierte das L-Phenylephrinhydrochlorid 3 wird abgetrennt und durch Schleudern und Trocknen von Isopropanol befreit. Man erhält L-Phenylephrinhydrochlorid 3 in einer Ausbeute von ca. 40 kg (ca. 71 % bezogen auf N-Benzyl-N-methyl-2-amino-m-hydroxyacetophenonhydrochlorid 1) und in einer chemischen Reinheit von > 99 % und einer optischen Reinheit von > 96 % ee.

Methode B:

Die oben beschriebene Hydrierlösung wird i. Vak. abdestilliert, mit 118 l Wasser versetzt, auf 50 – 60° C erwärmt und mit Aktivkohle versetzt. Nach Abtrennen der Kohle werden ca. 80 l Wasser und 235 l Methanol zugegeben und auf 35 – 45°C erwärmt. Danach wird die Lösung mit ca. 57 l konzentrierter Ammoniak-Lösung versetzt und auf ca. 15 – 25° C gekühlt. Der entstehende kristalline Niederschlag wird abgetrennt, mit ca. 100 l Wasser gewaschen und

getrocknet. Man erhält ca. 57 kg N-Benzyl-N-methyl-2-amino-m-hydroxyacetophenon als freie Base. Diese wird mit ca. 114 l Wasser, 18 l konzentrierter Salzsäure (pH ca. 5,5 – 6,5) und ca. 57 g Palladium als Palladium-Kohle versetzt und bei 55° - 65°C bei 2 bar H₂-Druck hydriert. Nach erfolgter Reaktion (1 – 2 h) wird das entstandene Toluol azeotrop mit Wasser abdestilliert. Danach wird die Lösung mit Aktivkohle versetzt, filtriert und auf einen pH von 3,4 – 3,6 eingestellt, bevor man ca. 110 l Wasser abdestilliert. Der Rückstand wird in ca. 150 l Isopropanol aufgenommen und auf 15 – 20°C gekühlt. Das auskristallisierte Produkt wird abgetrennt und getrocknet. Nach Trocknen erhält man ca. 38 kg L-Phenylephrinhydrochlorid 3. Die Mutterlauge wird im Vakuum bis zum Rückstand abdestilliert, in ca. 20 l Wasser aufgenommen, mit konzentrierter Salzsäure auf einen pH von 6,2 – 6,5 eingestellt, mit Aktivkohle versetzt, filtriert und schließlich auf einen pH von 3,4 – 3,6 eingestellt. Danach wird das Lösungsmittel destillativ entfernt, der Rückstand in ca. 15 l Isopropanol gelöst und erneut kristallisiert. Nach Abtrennung und Trocknen erhält man ca. 4,5 kg L-Phenylephrinhydrochlorid 3. Die Gesamtausbeute an 3 beträgt ca. 42,5 kg (76% bezogen auf N-Benzyl-N-methyl-2-amino-m-hydroxyacetophenonhydrochlorid 1). Die chemische Reinheit ist > 99 % und die optischen Reinheit ist > 99 % ee.

Patentansprüche

1. Herstellungsverfahren von L-Phenylephrinhydrochlorid 3, dadurch gekennzeichnet, daß man ausgehend von prochiralem N-Benzyl-N-methyl-2-amino-m-hydroxyacetophenonhydrochlorid 1 als Edukt

in einem ersten Schritt
 - a. eine asymmetrische Hydrierung mit $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ und einen chiralen, zweizähnigen Phosphinliganden als Katalysatorsystem

und in einem zweiten Reaktionsschritt
 - b. eine reduktive Debenzylierung mit Palladium und Wasserstoff durchführt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet daß der Ligand (2R, 4R)-4-(Dicyclohexylphosphino)-2-(diphenylphosphino-methyl)-N-methyl-aminocarbonyl-pyrrolidin ist.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet daß der Ligand polymergebundenes (2R, 4R)-4-(Dicyclohexylphosphino)-2-(diphenylphosphino-methyl)-N-methyl-aminocarbonyl-pyrrolidin ist.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die asymmetrische Hydrierung in einem Temperaturbereich von 40°C bis 100°C durchgeführt wird.
5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die asymmetrische Hydrierung in einem Temperaturbereich von 40°C bis 60°C durchgeführt wird.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die asymmetrische Hydrierung in einem Temperaturbereich von 50°C bis 55°C durchgeführt wird.
7. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die asymmetrische Hydrierung unter einem Druck von mehr als 1 bar bis 100 bar durchgeführt wird.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die asymmetrische Hydrierung unter einem Druck von 10 bar bis 50 bar durchgeführt wird.
9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die asymmetrische Hydrierung unter einem Druck von 20 bar durchgeführt wird.
10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die asymmetrische Hydrierung in einem protischen Lösungsmittel durchgeführt wird.
11. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die asymmetrische Hydrierung in einem verzweigten oder unverzweigten C₁ – C₈-Alkanol als Lösungsmittel durchgeführt wird.
12. Verfahren nach einem der vorangegangenen Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß die asymmetrische Hydrierung in Methanol, Ethanol, n-Propanol und/oder Isopropanol als Lösungsmittel durchgeführt wird.
13. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche 10 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß das Lösungsmittel für die asymmetrische Hydrierung Wasser enthält.
14. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß das Mol-Verhältnis N-Benzyl-N-methyl-2-amino-m-hydroxyacetophenonhydrochlorid 1 zum Rhodiumkatalysator in der asymmetrischen Hydrierung zwischen 5000:1 und 100000:1 beträgt.
15. Verfahren nach dem vorangegangenen Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß das Mol-Verhältnis N-Benzyl-N-methyl-2-amino-m-hydroxyacetophenonhydrochlorid 1 zum Rhodiumkatalysator in der asymmetrischen Hydrierung zwischen 5000:1 und 20000:1 beträgt.

16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß das Mol-Verhältnis N-Benzyl-N-methyl-2-amino-m-hydroxyacetophenonhydrochlorid 1 zum Rhodiumkatalysator in der asymmetrischen Hydrierung ca. 10000:1 beträgt.
17. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß der Rhodiumkatalysator für die asymmetrische Hydrierung als vorgefertigte Lösung eingesetzt wird.
18. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß der Rhodiumkatalysator für die asymmetrische Hydrierung *in situ* erzeugt wird.
19. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionszeit für die asymmetrische Hydrierung zwischen 2 und 8 Stunden liegt.
20. Verfahren nach dem vorangegangenen Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionszeit für die asymmetrische Hydrierung zwischen 4 und 6 Stunden liegt.
21. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionszeit für die asymmetrische Hydrierung ca. 4 Stunden beträgt.
22. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionslösung der asymmetrischen Hydrierung nach Schritt a des Anspruchs 1 nach beendeter Reaktion ohne Aufarbeitung mit Aktivkohle und einer Palladiumchloridlösung versetzt und mit Wasserstoff einem Druck von ca. 2 bar ausgesetzt wird und anschließend das Reaktionsprodukt isoliert wird.
23. Verfahren nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß nach beendeter asymmetrischen Hydrierung nach dem Reaktionsschritt a des Anspruchs 1 das entstandene N-Benzyl-L-Phenylephrin 2 als Rohprodukt isoliert wird, dieses anschließend in Wasser bei einem pH-Wert in einem Bereich von ca. 5-7 gelöst und mit Palladiumkohle versetzt wird, die Lösung danach mit

Wasserstoff einem Druck von 1 bis 5 bar ausgesetzt wird und schließlich das Reaktionsprodukt isoliert wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/00144

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C213/00 C07C215/60

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SAKURABA S ET AL: "EFFICIENT ASYMMETRIC HYDROGENATION OF ALPHA-AMINO KETONE DERIVATIVES A HIGHLY ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS OF PHENYLEPHRINE, LEVAMISOLE, CARNITINE AND PROPRANOLOL" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, JP, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, vol. 43, no. 5, 1 May 1995 (1995-05-01), pages 738-747, XP000571426 ISSN: 0009-2363 cited in the application page 741, column 1 page 744, column 2, line 45 - line 61	1-13, 17, 18, 22, 23

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☐ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the International filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

19 May 2000

Date of mailing of the International search report

06/06/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zervas, B

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C213/00 C07C215/60

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RESEARCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>SAKURABA S ET AL: "EFFICIENT ASYMMETRIC HYDROGENATION OF ALPHA-AMINO KETONE DERIVATIVES A HIGHLY ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS OF PHENYLEPHRINE, LEVAMISOLE, CARNITINE AND PROPRANOLOL" CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, JP, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN. TOKYO, Bd. 43, Nr. 5, 1. Mai 1995 (1995-05-01), Seiten 738-747, XP000571426 ISSN: 0009-2363 in der Anmeldung erwähnt Seite 741, Spalte 1 Seite 744, Spalte 2, Zeile 45 - Zeile 61</p>	1-13, 17, 18, 22, 23



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

19. Mai 2000

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

06/06/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Zervas, B